

東京大学生産技術研究所
Institute of Industrial Science, The University of Tokyo

2022年11月4日

報道関係者各位

慶應義塾大学
近畿大学
東京大学生産技術研究所

妊娠につながる良好なマウス受精卵を選ぶ革新的 AI 開発に成功 —不妊症の原因となる卵子の質の評価に応用可能—

慶應義塾先端科学技術研究センターの徳岡雄大研究員と同大学理工学部の舟橋啓教授、山田貴大専任講師、近畿大学生物理工学部の山縣一夫教授、東京大学生産技術研究所の小林徹也准教授らのグループは、深層学習を用いることで、マウス受精卵の細胞分裂の様子を連続的に撮影したデータから高精度に出生予測を行う AI (NVAN) の開発に成功しました。NVAN による出生予測の分類精度は 83.87%と驚くほど高く、これまでの世界最高峰の機械学習手法や胚培養の経験者による目視検査を凌駕することに成功しました。本手法は、体外受精の胚評価における新たな基盤技術として、ヒト生殖補助医療や家畜動物生産分野に貢献することが期待されます。

本研究成果は学術雑誌 *Artificial Intelligence in Medicine* 誌 Web サイトにてオンライン速報版が 2022 年 11 月 2 日 (英国時間) に公開されました。

1. 本研究のポイント

- 受精卵の細胞核や染色体を生きのまま連続観察するライブセルイメージングと深層学習を用いることで、マウス受精卵の出生可能性を世界最高の精度で予測することに成功した。
- NVAN は、出生予測に寄与する胚の形態的特徴を定量的に示し、解釈することができる。この機能により、マウス胚の出生には、桑実胚期の細胞核の形状および細胞分裂のタイミングが重要であることを示唆した。
- NVAN は胚培養の経験者による目視検査による出生予測を超える予測精度を達成した。現在、不妊治療現場では胚培養士が目視で受精卵の質を評価している。今後はヒトの受精卵に応用し、生殖補助医療による妊娠率向上に貢献することが期待される。

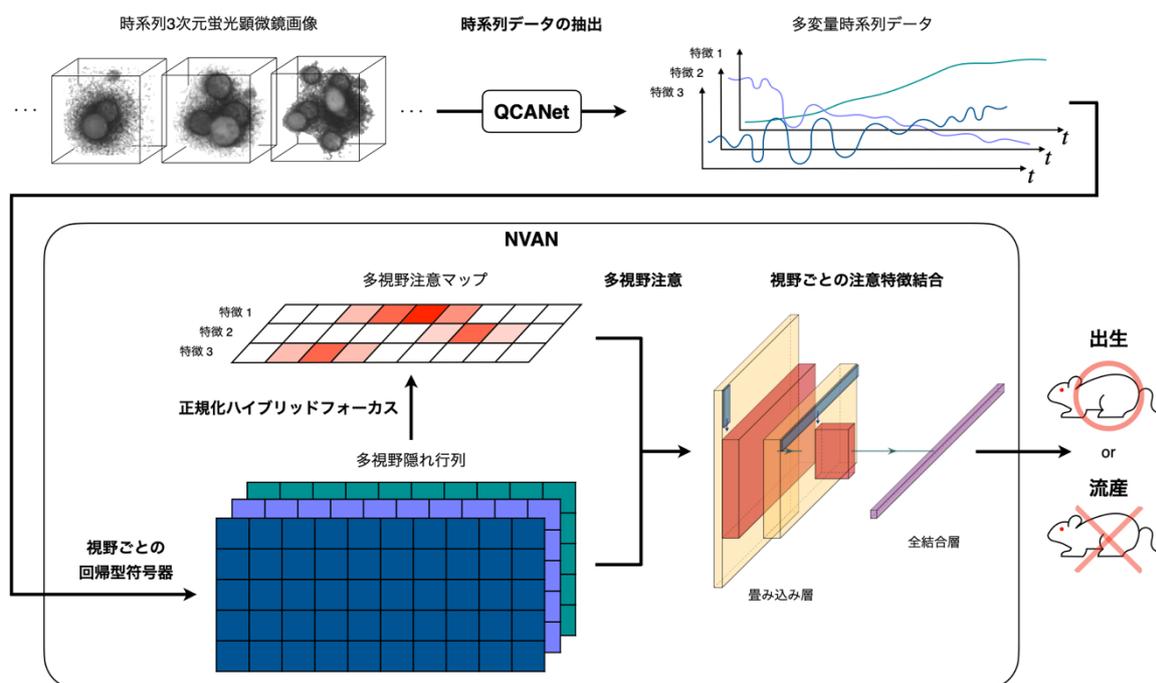
2. 研究背景

不妊症は世界で約 4,850 万組が罹患しており、その治療法のひとつに体外受精 (IVF) があります。しかし、IVF の有効性は低く、国内での生殖補助医療による妊娠成功率は 12.6%に留まっています。従来の IVF 治療におけるヒト胚の評価は、熟練した胚培養士による胚の形態学的分析に基づいた手作業でのスコアリングにより行われ、胚培養士間、クリニック間での判断基準が異なることがあり、妊娠につながる受精卵を正確に評価することが困難でした。最近でこそ、タイムラプスインキュベーターを用いて胚の発生過程における動的な形態変化をもとに胚評価につなげる試みがなされていますが、未だ評価のばらつきや、その根拠に関しては検討の余地が多くありました。一方、顕微鏡技術やイメージング技術の向上に伴い、さまざまなライブセルイメージング技術が確立されてきました。本研究グループは 2013 年頃から、マウス受精卵を用いて発生における細胞分裂過程の時系列 3 次元蛍光顕微鏡画像からセグメンテーション※1 などの画像解析により、染色体分配異常、卵割の同期性、

発生速度などの定量的指標を抽出し、出生予測につながる指標の獲得を進めてきました。当時は画像処理精度が低い上に手作業に頼る部分が多いために、発生過程における正確な定量的指標の獲得は困難でした。本研究グループは 2020 年に深層学習アルゴリズムのひとつである畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural Network, CNN) を用いたセグメンテーションアルゴリズム Quantitative Criteria Acquisition Network (QCANet) を開発し、世界最高精度で発生中の胚の画像から細胞核部分のみを同定することに成功し、マウス発生過程における数々の定量的指標を獲得することに成功しました。本研究では、本研究グループの独自技術である QCANet を用いて、妊娠に至った胚と流産した胚それぞれより形態的特徴などの多変量時系列データを抽出し、それを機械に学習させることで、出生予測を高精度で行うアルゴリズムの開発、さらには出生に寄与する指標 (特徴) の獲得を目指しました。

3. 研究内容・成果

本研究で構築したアルゴリズムである Normalized Multi-View Attention Network (NVAN) は、マウス胚の多変量時系列データから出生予測を行います。入力に与える時系列データは、本研究グループが以前開発した QCANet を用いてマウス胚時系列 3 次元蛍光顕微鏡画像から抽出します。NVAN は 4 つの処理から構成され、妊娠に至った胚 62 個と流産した胚 29 個の形態的特徴の中から出生に寄与する特徴のみを積極的に学習します。



本研究で開発した NVAN によるマウス受精卵 (未学習データ) の出生予測の分類精度は 83.87% を示し、既存の機械学習による分類法 (74.19%) および胚培養の経験者による分類 (64.87%) を凌駕する精度を示すことに成功しました。また NVAN のもうひとつの特徴として、機械が画像情報のどの部分を重要視しているかを遡及的に明らかにできる点が挙げられます。その結果、マウス受精卵の出生予測には、桑実胚期の細胞核の形状および細胞分裂のタイミングが重要であることを NVAN は示唆しました。

4. 今後の展開

NVAN はマウス受精卵の時系列 3 次元蛍光顕微鏡画像を用いることで高精度な出生予測が可能であることを示しました。将来的にヒト胚への応用を考えた場合、非染色で胚の質を判断可能となる定量的指標の獲得が必要になります。現在、舟橋研究室では胚への侵襲性が低い、非染色で撮像された画像(明視野顕微鏡画像)に対しても高精度にセグメンテーションを行うアルゴリズムの開発を進めています。今後、これらの手法により得られた多変量時系列データを用いることでヒト生殖補助医療や、ウシなどの家畜動物生産分野に貢献できると考えています。

※本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業(19J13189、20H03244)、JST CREST(JPMJCR1927、JPMJCR2011)などの助成や支援を受けて行われました。

<原論文情報>

タイトル: An explainable deep learning-based algorithm with an attention mechanism for predicting the live birth potential of mouse embryos

タイトル和訳: 深層学習による説明可能なマウス胚出生予測アルゴリズム

著者: 徳岡雄大¹、山田貴大¹、増子大輔²、池田善貴²、小林徹也³、山縣一夫²、舟橋 啓¹

¹慶應義塾大学 ²近畿大学 ³東京大学 生産技術研究所

掲載誌: *Artificial Intelligence in Medicine* (DOI:10.1016/j.artmed.2022.102432)

<用語説明>

※1 セグメンテーション

画像から注目領域(本研究では細胞核)のみを抽出する画像処理技術

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 教授 舟橋 啓 (ふなはし あきら)

TEL : 045-566-1797 FAX : 045-566-1789 E-mail : funa@bio.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

近畿大学 和歌山キャンパス学生センター 広報担当

TEL : 0736-77-3888 FAX : 0736-77-7011

E-mail : bost-pr@waka.kindai.ac.jp <https://www.kindai.ac.jp/>

東京大学 生産技術研究所 広報室

TEL : 03-5452-6738

E-mail : pro@iis.u-tokyo.ac.jp <https://www.iis.u-tokyo.ac.jp/>